

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-535889

(P2003-535889A)

(43) 公表日 平成15年12月2日 (2003.12.2)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード* (参考)

A 6 1 K 31/663

A 6 1 K 31/663

4 C 0 8 6

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

19/08

19/08

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2002-503265(P2002-503265)
 (86) (22) 出願日 平成13年6月18日 (2001.6.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月17日 (2002.12.17)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 0 1 / 0 6 8 5 0
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 9 7 7 8 8
 (87) 国際公開日 平成13年12月27日 (2001.12.27)
 (31) 優先権主張番号 0 9 / 5 9 7 , 1 3 5
 (32) 優先日 平成12年6月20日 (2000.6.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 2 6 7 , 6 8 9
 (32) 優先日 平成13年2月9日 (2001.2.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 パーゼル、リヒトシュト
 ラーセ 35
 (72) 発明者 ゼブルン・ディ・ホロウィッツ
 アメリカ合衆国07920ニュージャージー州
 パスキング・リッジ、ブラックバーン・ロ
 ード83番
 (72) 発明者 ビーター・シー・リチャードソン
 アメリカ合衆国07931ニュージャージー州
 ファー・ヒルズ、スプリング・レイク・ド
 ライブ4番
 (74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビスホスホネートの投与方法

(57) 【要約】

ビスホスホネート類、特により有効性のゾレドロン酸および誘導体のようなN-ビスホスホネート類を、異常に増加した骨ターンオーバーの状態、例えば骨粗鬆症における骨再吸収の長期間阻害に断続投与により使用でき、ここで、ビスホスホネート投与の間隔は、先に適当とみなされていたものより長い、例えば少なくとも約6ヶ月またはそれより少ない頻度の投薬間隔である。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効量のビスホスホネートを患者に断続的に投与することを含み、ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、処置を必要とする患者における、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置法。

【請求項2】 ビスホスホネートを断続的に投与し、ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置のための医薬の製造における、ビスホスホネートの使用。

【請求項3】 ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約1年に1回である、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項4】 ビスホスホネートがN-ビスホスホネートまたはその薬学的に許容される塩、または任意のその水和物である、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項5】 骨粗鬆症の予防的処置のためであり、ビスホスホネートの投与の間の期間が約1年に1回またはそれより少ない、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項6】 ビスホスホネートが1-ヒドロキシ-2-(イミダゾルー1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸、またはその薬学的に許容される塩、または任意のその水和物である、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項7】 骨粗鬆症の予防的処置のためであり、ビスホスホネートの投与の間の期間が約18ヶ月に1回、約2年に1回またはそれ以下である、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項8】 ビスホスホネート類を非経腸的に投与する、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

【請求項9】 ビスホスホネート類を静脈内、皮下、筋肉内、または経皮で投与する、請求項1に記載の方法または請求項3に記載の使用。

【請求項10】 ビスホスホネートが：3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸(パミドロン酸)、例えばパミドロネート(APD)；3-(N,N-ジメチルーアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン

(3)

酸、例えばジメチル-APD；4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1,1-ジ
 ホスホン酸(アレンドロン酸)、例えばアレンドロネート；1-ヒドロキシ-エチ
 デン-ビスホスホン酸、例えばエチドロネート；1-ヒドロキシ-3-(メチル
 ペンチルアミノ)-プロピリデン-ビスホスホン酸、(イバンドロン酸)、例えば
 イバンドロネート；6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキサン-1,1-ジ-ホス
 ホン酸、例えばアミノ-ヘキシル-BP；3-(N-メチル-N-n-ペンチル
 アミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジ-ホスホン酸、例えばメチル-ペ
 ンチル-APD(=BM 21.0955)；1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール
 1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばゾレドロン酸；1-ヒドロキ
 シ-2-(3-ピリジル)エタン-1,1-ジホスホン酸(リセドロン酸)、例えば
 リセドロネートであり、そのN-メチルピリジニウム塩、例えばNE-1024
 4またはNE-10446のようなN-メチルピリジニウムヨウ化物を含む；1
 -(4-クロロフェニルチオ)-メタン-1,1-ジホスホン酸(チルドロン酸)、
 例えばチルドロネート；3-[N-(2-フェニルチオ-エチル)-N-メチル-
 アミノ]-1-ヒドロキシ-プロパン-1,1-ジ-ホスホン酸；1-ヒドロキシ
 -3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1,1-ジホスホン酸、例えばEB
 1053(Leo)；1-(N-フェニル-アミノチオカルボニル)-メタン-1,1-
 ジホスホン酸、例えばFR 78844(Fujisawa)；5-ベンゾイル-3,4-
 ジヒドロ-2H-ピラゾール-3,3-ジホスホン酸四エチルエステル、例えば
 U-81581(Upjohn)；1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン
 -3-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばYM 529；および1,1-
 -ジクロロメタン-1,1-ジホスホン酸(クロドロン酸)、例えばクロドロネー
 ト；YM175、またはその薬学的に許容される塩、または任意のその水和物か
 らなる群から選択される、請求項1に記載の方法または請求項2に記載の使用。

(4)

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ビスホスホネート類、特に骨粗鬆症のような異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置における、ビスホスホネート類の薬学的使用に関する。

【0002】

ビスホスホネート類は、骨再吸収が増加した種々の良性および悪性の疾患の両方における破骨細胞活性の阻害に広く使用されている。したがって、ビスホスホネート類は、近年、多発性骨髄腫 (MM) の患者の長期処置に利用可能になってきている。これらのピロホスフェートアナログは、骨格関連事象の発生の減少だけでなく、臨床的利点および生存の改善を患者に提供する。ビスホスホネート類は、骨再吸収をインビボで予防できる；ビスホスホネート類の治療的効果は、骨のページット病、腫瘍誘導高カルシウム血症、および、より最近、骨転移および多発性骨髄腫 (MM) における治療で証明されている (レビューのために、Fleisch H 1997 Bisphosphonates in clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratoryからthe Patient. Eds:The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163参照)。ビスホスホネート類が骨再吸収を阻害する機構はまだほとんど理解されておらず、試験するビスホスホネート類により変化するようである。ビスホスホネート類は、骨のヒドロキシアパタイト結晶に強く結合し、骨ターンオーバーおよび再吸収を減少させ、血中のヒドロキシプロリンまたはアルカリホスファターゼを減少させ、加えて、破骨細胞の活性化および活性の両方を阻害することが示されている。

【0003】

加えて、ビスホスホネート類は骨粗鬆症の処置における使用が提案されている。したがって、例えば、USP 4,812,304 (Procter & Gamble) に記載のように、骨粗鬆症に罹患しているまたは危険性のある被検体に、1個以上のサイクルを含み、各サイクルは：(a) 骨細胞活性化化合物を該被検体に投与する期間である、約1日から約5日の骨活性化期間；続く(b) エタン-1-ヒドロキシー-1,1-ジホスホン酸、またはその薬学的に許容される塩またはエステルを、該被検体に毎日約0.25 mgP/kg/日から約3.3 mgP/kg/日投与する期間である、約10日

(5)

から約20日の骨再吸収阻害期間；続く(c)骨細胞活性化化合物も骨再吸収阻害ポリホスホネートも被検体に投与されない、約70日から約180日の休憩期間から成る、レジメに従い、骨細胞活性化化合物および骨再吸収阻害ポリホスホネートを投与することを含む、ヒトにおける骨粗鬆症の処置または予防のための方法が提案されている。

【0004】

また、例えば、USP 4,761,406 (Procter & Gamble) は、ヒトまたは下等動物に、以下のスケジュール：(a)該骨再吸収阻害ポリホスホネートを毎日少しずつ投与する期間である、約1日から約90日の期間、続く(b)約50日から約120日の休憩期間、および(c)該ヒトまたは動物の骨質量の正味の増加をもたらす、(a)および(b)の2回以上の繰り返しに従い有効量の骨再吸収阻害ポリホスホネートを投与することを含む骨粗鬆症に罹患しているまたは危険性のある、ヒトまたは下等動物における骨粗鬆症の処置法を提案している。

【0005】

驚くべきことに、我々は、ビスホスホネート類、特により強力な窒素含有ビスホスホネート類を、ビスホスホネートの投与の間の期間が、十分な処置を達成するために先に適当とみなされていたものより長い、断続的な投与による、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の長期の骨再吸収の阻害に使用できることを発見した。特にそして予測とは反対に、我々は、投与間隔が通常の骨リモデリングサイクルをはるかに超える場合であってさえ、十分な治療的結果を得ることができることを発見した。

【0006】

したがって、本発明は、有効量のビスホスホネートを患者に断続的に投与することを含み、ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、処置を必要とする患者における、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置法を提供する。

【0007】

本発明は、更に、ビスホスホネートを断続的に投与し、ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、異常に増加した骨ターンオーバーの

(6)

状態の処置のための医薬の製造における、ビスホスホネートの使用を提供する。

【0008】

本発明により処置し得る異常に増加した骨ターンオーバーの状態は：例えば骨粗鬆症性骨折の危険性を減少するための、閉経後骨粗鬆症の処置；閉経後骨粗鬆症の予防、例えば閉経後骨量減少の予防；男性骨粗鬆症の処置または予防；コルチコステロイド誘導骨粗鬆症または投薬、例えばジフェニルヒダントイン、甲状腺ホルモン代償療法の二次的な骨量減少の他の形の処置または予防；固定および宇宙旅行に付随する骨量減少の処置または予防；関節リウマチ、骨形成不全症、甲状腺機能亢進症、神経性無食欲症、臓器移植、関節人工器官の緩み、および他の医学的に付随する状態の処置または予防骨量減少（例えば、このような他の医学的状态は、関節リウマチにおける末端骨滲出の処置または予防を含み得る）；例えば骨内圧の減少による、骨関節症の処置、例えば軟骨下硬骨化症、軟骨下骨嚢胞、骨増殖体形成の予防／処置、および骨関節症性疼痛の処置；上皮小体機能亢進症、甲状腺中毒症、サルコイドーシスまたはビタミンD過剰症 (hypervitaminosis D) に二次的な過剰の骨再吸収による高カルシウム血症の処置または予防を含む。

【0009】

したがって、本明細書において、“処置”または“処置する”なる用語は、疾患の罹患の危険性がある、または疾患に罹患していることが疑われる患者の、ならびに病気である、または疾患または医学的状态に罹患していると診断されている患者の処置を含む、予防的または防止的処置ならびに治療的または疾患軽減処置の両方を意味する。特に、好ましい実施態様において、本発明は骨粗鬆症および類似の疾患の予防的処置に使用し得る。したがって、例えば、ビスホスホネートを、骨粗鬆症の発症の危険性のある個体に、定期的に少なくとも約6ヶ月の間隔で投薬し得、例えばビスホスホネート類は、慣用的に閉経後女性に6ヶ月に一回、またはそれより少なく、例えば、年1回の間隔で投薬し得る。

【0010】

本発明により、ビスホスホネート投薬間隔は少なくとも約6ヶ月、例えば180日毎に1回、またはそれ以下であり、簡便には1年に1回、または、例えば7

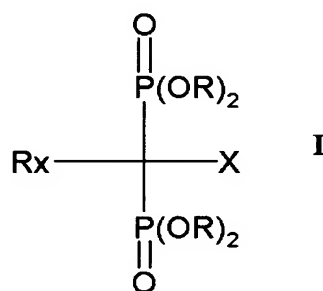
(7)

、8、9、10、または11ヶ月に1回の任意の間隔である。1年1回より長い、例えば約18ヶ月に1回または約2年に1回、またはそれより少ない、例えば約3年に1回またはそれより少ない投薬間隔を使用し得る。

【0011】

本発明で使用するビスホスホネート類は、典型的に骨再吸収を阻害するものである。このような化合物は、特徴的に一つの炭素原子に結合したホスホネート基を含み、例えば式I

【化1】



〔式中、

Xは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、またはC₁－C₄アルキルでモノまたはジ置換されているアミノ基；

Rは水素またはC₁－C₄アルキルそして

R_xは所望により置換されていてもよいヒドロカルビル基である〕

およびその薬学的に許容される塩または任意のその水和物における“P－C－P”構造を形成する。

【0012】

したがって、例えば、本発明での使用に適当なビスホスホネート類は以下の化合物またはその薬学的に許容される塩、または任意のその水和物を含み得る：3－アミノ－1－ヒドロキシプロパン－1,1－ジホスホン酸(パミドロロン酸)、例えばパミドロネート(APD)；3－(N,N－ジメチル－アミノ)－1－ヒドロキシプロパン－1,1－ジホスホン酸、例えばジメチル－APD；4－アミノ－1－ヒドロキシブタン－1,1－ジホスホン酸(アレンドロン酸)、例えばアレンドロネート；1－ヒドロキシ－エチデン－ビスホスホン酸、例えばエチドロネ

(8)

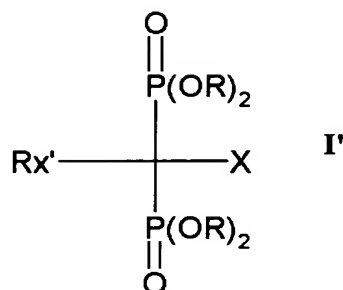
ート；1-ヒドロキシ-3-(メチルペンチルアミノ)-プロピリデン-ビスホスホン酸、(イバンドロン酸)、例えばイバンドロネート；6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキサン-1,1-ジ-ホスホン酸、例えばアミノ-ヘキシル-BP；3-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジ-ホスホン酸、例えばメチル-ペンチル-APD(=BM 21.0955)；1-ヒドロキシ-2-(イミダゾル-1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばゾレドロン酸；1-ヒドロキシ-2-(3-ピリジル)エタン-1,1-ジホスホン酸(リセドロン酸)、例えばリセドロネートであり、そのN-メチルピリジニウム塩、例えばNE-10244またはNE-10446のようなN-メチルピリジニウムヨウ化物を含む；1-(4-クロロフェニルチオ)-メタン-1,1-ジホスホン酸(チルドロン酸)、例えばチルドロネート；3-[N-(2-フェニルチオ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジ-ホスホン酸；1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)-プロパン-1,1-ジホスホン酸、例えばEB 1053 (Leo)；1-(N-フェニル-アミノチオカルボニル)-メタン-1,1-ジホスホン酸、例えばFR 78844 (Fujisawa)；5-ベンゾイル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾール-3,3-ジホスホン酸四エチルエステル、例えばU-81581 (Upjohn)；1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばYM 529；および1,1-ジクロロメタン-1,1-ジホスホン酸(クロドロン酸)、例えばクロドロネート；YM175。

【0013】

本発明における使用に好ましいビスホスホネート類はN-ビスホスホネート類、すなわち、特徴的ジェミナルビスホスホネート類部分(例えば“P-C-P”)に加えて、窒素含有側鎖を含む化合物、例えば式I’

【化2】

(9)



〔式中、

Xは水素、ヒドロキシル、アミノ、アルカノイル、またはC₁－C₄アルキルでモノまたはジ置換されているアミノ基；

Rは水素またはC₁－C₄アルキルそして

Rx'は、所望により置換されていてもよいアミノ基、または窒素含有ヘテロ環（芳香族窒素含有ヘテロ環を含む）を含む側鎖である〕

およびその薬学的に許容される塩または任意のその水和物である。

【0014】

したがって、例えば、本発明での使用に適当なN-ビスホスホネート類は以下の化合物またはその薬学的に許容される塩、または任意のその水和物を含み得る：3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸（パミドロロン酸）、例えばパミドロネート（APD）；3-（N,N-ジメチル-アミノ）-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、例えばジメチル-APD；4-アミノ-1-ヒドロキシブタン-1,1-ジホスホン酸（アレンドロン酸）、例えばアレンドロネート；1-ヒドロキシ-3-（メチルペンチルアミノ）-プロピリデン-ビスホスホン酸、イバンドロン酸、例えばイバンドロネート；6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキサン-1,1-ジホスホン酸、例えばアミノ-ヘキシル-BP；3-（N-メチル-N-n-ペンチルアミノ）-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸、例えばメチル-ペンチル-APD（=BM 21.0955）；1-ヒドロキシ-2-（イミダゾール-1-イル）-エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばゾレドロロン酸；1-ヒドロキシ-2-（3-ピリジル）エタン-1,1-ジホスホン酸（リセドロロン酸）、例えばリセドロネートであり、そのN-メチルピリジニウム塩、例えばNE-10244またはNE-10446のよう

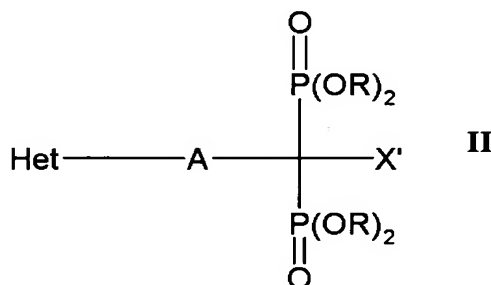
(10)

なN-メチルピリジニウムヨウ化物を含む；3-[N-(2-フェニルチオ-エチル)-N-メチルーアミノ]-1-ヒドロキシ-プロパン-1,1-ジホスホン酸；1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)-プロパン-1,1-ジホスホン酸、例えばEB 1053 (Leo)；1-(N-フェニルーアミノチオカルボニル)-メタン-1,1-ジホスホン酸、例えばFR 78844 (Fujisawa)；5-ベンゾイル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラゾール-3,3-ジホスホン酸四エチルエステル、例えばU-81581 (Upjohn)；および1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ジホスホン酸、例えばYM 529。

【0015】

一つの実施態様において、本発明における使用に特に好ましいN-ビスホスホネートは、式II

【化3】



〔式中、

Hetはイミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾールまたはベンズイミダゾールラジカルであり、これはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキルまたはアルカノイルラジカルで所望により置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル、ニトロ、アミノまたはアミノアルキルで所望により置換されていてもよいベンジルラジカルで所望により置換されていてもよい；

Aは1から8炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和炭化水素部分；

(11)

X'は、所望によりアルカノイルで置換されていてもよい水素原子、または所望によりアルキルまたはアルカノイルラジカルで置換されていてもよいアミノ基、そして

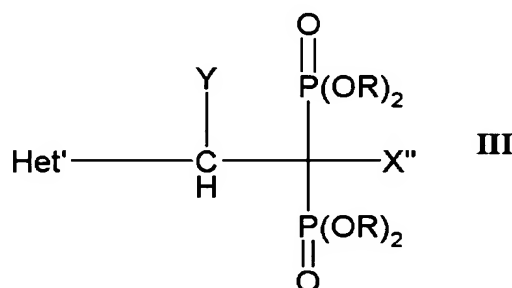
Rは水素原子またはアルキルラジカルである]

およびその薬理学的に許容される塩を含む。

【0016】

更なる実施態様において、本発明における使用に特に好ましいビスホスホネートは、式III

【化4】



〔式中、

H e t'は、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、チアゾリル、チアゾリニル、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される置換または非置換ヘテロ芳香族5員環であり、該環は部分的に水素化され得、該置換基はC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ハロゲンおよびアミノからなる群の少なくとも一つから選択され、H e tの二つの隣接アルキル置換基は一緒に第2の環を形成し得る；

Yは水素またはC₁ - C₄アルキル；

X''は水素、ヒドロキシル、アミノ、またはC₁ - C₄アルキルで置換されているアミノ基、そして

Rは水素またはC₁ - C₄アルキルである]

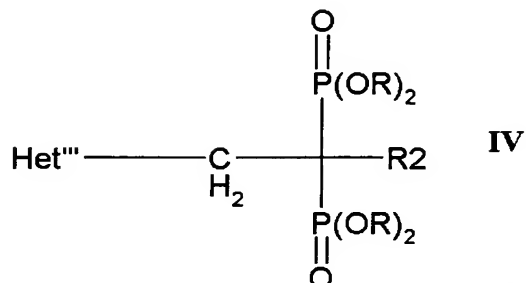
ならびにその薬理学的に許容される塩および異性体を含む。

【0017】

(12)

更に別の実施態様において、本発明における使用に特に好ましいビスホスホネートは、式IV

【化5】



〔式中、

He t''' はイミダゾリル、2H-1, 2, 3-, 1H-1, 2, 4-または4H-1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルラジカルであり、これは非置換または低級アルキルで、低級アルコキシで、低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノーまたはジー置換され得るフェニルで、ヒドロキシで、ジー低級アルキルアミノで、低級アルキルチオでおよび／またはハロゲンでC-モノーまたはジー置換されており、置換可能N-原子で、フェニル部分を低級アルキルで、または低級アルキル、低級アルコキシおよび／またはハロゲンでモノーまたはジー置換され得るフェニル-低級アルキルで置換されている、そしてR²は水素、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルチオまたはハロゲンであり、低級ラジカルは7個までの(7個を含む) C-原子を有する]

または薬理学的に許容されるその塩を含む。

【0018】

本発明における使用に特に好ましいN-ビスホスホネート類は：

2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(1-ベンジルイミダゾール-2-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-

(13)

ジホスホン酸；

1-アミノ-2-(1-メチルイミダゾール-4-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

1-アミノ-2-(1-ベンジルイミダゾール-4-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(1-ベンジルイミダゾール-2-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-1-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(チアゾ1-2-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(イミダゾール-2-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(2-メチルイミダゾール-4(5)-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸

；

2-(2-フェニルイミダゾール-4(5)-イル)エタン-1, 1-ジホスホン酸；

2-(4, 5-ジメチルイミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸、そして

2-(2-メチルイミダゾール-4(5)-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸、

および薬理学的に許容されるその塩である。

【0019】

本発明での使用に最も好ましいN-ビスホスホネートは2-(イミダゾール-1-イル)-1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸(ゾレドロン酸)または薬理学的に許容されるその塩である。

【0020】

薬理学的に許容される塩は、好ましくは塩基との塩であり、簡便には、アルカ

(14)

リ金属塩、例えば、カリウムおよび特にナトリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、好ましくはカルシウムまたはマグネシウム塩を含む元素周期表の I a、I b、II a および II b のグループ由来の金属塩、およびまたアンモニアまたは有機アミンとのアンモニウム塩である。

【0021】

特に好ましい薬学的に許容される塩は、ビスホスホン酸の酸性水素の1個、2個、3個または4個、特に1個または2個が薬学的に許容されるカチオン、特にナトリウム、カリウムまたはアンモニウム、まず第一にナトリウムで置換されているものである。

【0022】

薬学的に許容される塩の非常に好ましいグループは、ホスホン酸基の各々において、1個の酸性水素および1個の薬学的に許容されるカチオン、特にナトリウムを有することにより特徴付けられる。

【0023】

上記に特記したビスホスホン酸誘導体は文献から既知である。これは、その製造法を含む(例えばEP-A-513760、pp. 13-48参照)。例えば、3-アミノ-1-ヒドロキシプロパン-1,1-ジホスホン酸は、例えばUS特許3,962,432に記載の、ならびにUS特許4,639,338および4,711,880における二ナトリウム塩のように製造し、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾール-1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸は例えばUS特許4,939,130に記載のように製造する。

【0024】

ビスホスホネート類(以後、本発明の薬剤と呼ぶ)は、異性体のまたは適当な場合異性体の混合物の形で、典型的にはエナンチオマーまたはジアステレオ異性体または幾何異性体、典型的にcis-trans異性体のような光学異性体として使用し得る。光学異性体は、純粋アンチポードおよび/またはラセミ体の形で得られる。

【0025】

本発明の薬剤はまたその水和物の形で使用でき、またはその結晶化に使用した他の溶媒を含む。

(15)

【0026】

本発明の薬剤は、好ましくは、単独でまたは、ステロイドホルモン、例えばエストロゲンのようなホルモン類；部分的エストロゲンアゴニスト、またはエストロゲン-ゲスタゲン組合せ；カルシトニンまたはそのアナログまたは誘導体、例えば、サケ、ウナギまたはヒトカルシトニン副甲状腺ホルモンまたはその誘導体、例えばPTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂またはPTS 893；SERM(選択的エストロゲンレセプターモジュレーター)、例えばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、TSE-424、FC1271、チボロン(Livial(登録商標))；ビタミンDまたはアナログを含む、他の骨活性剤と、固定組合せまたは物理的および時間的な両方で別々に投与し得る。このような付加的骨活性剤は、ビスホスホネートよりも頻繁に投与し得る。

【0027】

医薬組成物は、例えば、経口、経直腸、エアロゾル吸入または点鼻投与のような経腸用組成物、銃脈内または皮下投与のような非経腸用組成物、または経皮投与用(例えば受動的またはイオン導入)組成物であり得る。

【0028】

好ましくは、医薬組成物は経口または非経腸(特に静脈内、皮下、筋肉内または経皮)投与に適している。静脈内および経口、第一にそして最も重要に静脈内投与が特に重要であるとみなされる。好ましくは、ビスホスホネート活性成分は非経腸の形、最も好ましくは静脈内形である。

【0029】

投与の特定のモードおよび投与量は患者、特に年齢、体重、ライフスタイル、活動レベル、ホルモン状態(例えば閉経後)および骨ミネラル密度を必要に応じて考慮して、医師が選択し得る。

【0030】

本発明の薬剤の投与量は、活性成分の効果および作用期間のような、例えば、使用するビスホスホネートの相対的有効性、投与モード、温血動物種および／または温血動物種の性別、体重および個々の状態を含む、種々の因子に依存し得る

(16)

。

【0031】

通常、投与量はビスホスホネート活性成分の一回投与量が0.005－20mg/kg、特に0.01－10mg/kgが、約75kgの体重の温血動物に投与されるものである。

【0032】

“mg/kg”は、処置する哺乳類－ヒトを含む－の体重kg当たりの薬剤mgを意味する。

【0033】

上記の投与量は典型的に少なくとも6ヶ月の投与の間の期間で断続的に投与する。ビスホスホネート投与の間の期間は、より長い、例えば簡便には1年に1回、18ヶ月に1回または2年に1回、またはより長い、またはその間の任意の期間であり得る。

【0034】

1回投与単位形の製剤は、好ましくは約1%から約90%、および1回投与単位形ではない製剤は約0.1%から約20%の活性成分を含む。輸液のアンブルまたは輸液投与量の調製のための固体、カプセル、錠剤または糖衣錠のような1回投与単位形は、例えば約0.5mgから約500mgの活性成分を含む。使用する実際の単位投与量は、ビスホスホネート類の有効性、投与間隔および投与経路にとりわけ依存する。したがって、単位投与のサイズは、典型的にビスホスホネート類がより有効性であるほど小さく、投薬間隔が長いほど大きい。例えば、より有効性の、ゾレドロン酸のようなN-ビスホスホネート類に関して、約1から約10mgの単位投与量を非経腸、例えば静脈内、投与に使用し得る。例えば、またより有効性のN-ビスホスホネート類に関して、約1から約5mgの単位投与量を、6ヶ月に1回の投薬のために非経腸で使用し得る；他方、約2から約10mgの投与量を、1年に1回非経腸投与に使用し得る。

【0035】

単位投与量は、1回または分割投与で投与し得、すなわち、単位投与量が2回またはそれ以上の等量部または非等量部の投与量に分かれた投与量であり、部を

(17)

患者に同時に、重複した時間でまたは別々の時点で投与する。単位投与量を別々の時点での複数回投与量として投与するとき、分割投与量の投与の間の間隔は、時間、例えば1時間、から約1ヶ月(約30日)までであり得る。本発明により、分割投与量の最後の部の投与と次の最初の部の投与の間の間隔は、少なくとも6ヶ月またはそれ以上、例えば約1年である。

【0036】

したがって、例えば、10mg単位投与量を、二つの同じ5mg部として、約1週間から約1ヶ月、例えば約2週間の部の投与の間の間隔で投与し得る。あるいは、例えば、5mg単位投与量を、4mgおよび1mg(または3mgおよび2mg)の非等量部として、1から3日から1から3週間、例えば約1週間の部の投与の間の間隔で投与し得る。

【0037】

経腸および非経腸用医薬製剤は、例えば、糖衣錠、錠剤またはカプセルおよびまたアンプルのような投与単位形である。それらはそれ自体既知の方法で、例えば、慣用の混合、造粒、糖衣製造、溶解または凍結乾燥工程の手段により製造する。例えば、経口投与用医薬製剤は、活性成分と固体担体を組合せ、適当な場合、得られた混合物を造粒し、所望によりまたは必要な場合、適当な添加剤の添加後に、錠剤または糖衣錠コアに加工することにより得ることができる。

【0038】

適当な担体は、特に、糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤のような充填剤、およびまた、例えば、トウモロコシ、小麦、コメまたはジャガイモ澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドンのような結合剤、および、所望により、上記の澱粉、およびまたカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤である。添加剤は流動調節剤および滑沢剤、例えば珪酸、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムのようなその塩、および／またはポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、とりわけ、所望によりアラビアガム、タルク、ピロリドン、ポリエチレ

(18)

ングリコールおよび／または二酸化チタンを含む濃縮糖溶液を使用した、または、適当な有機溶媒または溶媒混合物中のラッカー溶液を使用した、または胃液に耐性であるコーティングを製造するために、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルフタレートのような適当なセルロース製剤の溶液を使用した、胃液に耐性であり得る適当なコーティングを備える。着色剤または色素を、例えば、活性成分の異なる用量の同定または指示の目的で、錠剤または糖衣錠コアに添加し得る。

【0039】

他の経口投与可能医薬製剤は、ゼラチンから成る乾燥充填カプセル、およびまたはゼラチンと、グリセロールまたはソルビトールのような可塑剤から成る軟、密封カプセルである。乾燥充填カプセルは、例えば、ラクトースのような充填剤、澱粉のような結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような滑剤、および、適当な場合、安定化剤との混合物の、顆粒の形で活性成分を含み得る。軟カプセルにおいて、活性成分を好ましくは、脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールのような適当な液体に溶解または懸濁し、安定化剤を添加することも可能である。

【0040】

非経腸製剤は特に筋肉内、腹腔内、鼻腔内、皮内、皮下または好ましくは静脈内のような種々の方法で有鉤である注射可能流体である。このような流体は、好ましくは、使用前に、例えば、活性成分単独または薬学的に許容される担体と共に含む凍結乾燥製剤から、または溶液濃縮剤から調製できる、等張性水性溶液または懸濁液である。医薬製剤は滅菌し得および／または添加剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調製用塩および／または緩衝剤を含む。

【0041】

経皮適用に適当な製剤は、有効量の活性成分と担体を含む。有利な担体は、宿主の皮膚を介した浸透を助ける、吸収可能薬理学的許容可能溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは裏打ち部材、所望により担体を伴う化合物を含む貯蔵部、所望により活性成分を宿主の皮膚に制御された、そして予定された速度で長期にわ

(19)

たり送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に固定するための手段を含む、絆創膏の形である。

【0042】

以下の実施例は前記の本発明を説明する。

以下の実施例において、“活性成分”なる用語は、本発明に従い有用であると上記された任意のビスホスホン酸誘導体の一つであると理解すべきである。

【0043】

実施例

実施例1：活性成分として、活性成分、例えば、パミドロン酸二ナトリウム五水和物の被覆ペレットを含むカプセル：

【表1】

(20)

コアペレット：

活性成分(細粉)	197.3 mg
----------	----------

微結晶性セルロース	52.7 mg
-----------	---------

(Avicel(登録商標)PH 105)	
----------------------	--

	250.0 mg
--	----------

+内部コーティング：

セルロース HP-M 603	10.0 mg
----------------	---------

ポリエチレングリコール	2.0 mg
-------------	--------

タルク	8.0 mg
-----	--------

	270.0 mg
--	----------

+胃液耐性外部コーティング：

Eudragit(登録商標) L 30 D(固体)	90.0 mg
---------------------------	---------

クエン酸トリエチル	21.0 mg
-----------	---------

Antifoam(登録商標) AF	2.0 mg
-------------------	--------

水

タルク	7.0 mg
-----	--------

	390.0 mg
--	----------

【0044】

パミドロン酸二ナトリウムとAvicel (登録商標) PH 10の混合物を水で湿らし、練り、押し出し成形し、球体にする。乾燥ペレットをついで流動床で、連続的にセルロースHP-M 603、ポリエチレングリコール(PEG) 8000およびタルクから成る内部コーティング、およびEudragit (登録商標) L 30 D、クエン酸トリエチルおよびAntifoam (登録商標) AFから成る水性胃液耐性コートでコーティングする。コートしたペレットを、タルクと共に粉碎し、カプセル(カプセルサイズ0)に、商品カプセル充填機、例えばHoefliger and Kargにより充填する。

【0045】

(21)

実施例2：活性成分として、例えば、1-ヒドロキシー-2-(イミダゾール-1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸を含む、モノリス接着経皮システム：

【表2】

組成：

ポリイソブチレン(PIB)300 (Oppanol B1, BASF)	5.0g
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3.0g
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9.0g
水素化炭化水素樹脂 (Escorez 5320, Exxon)	43.0g
1-トデシルアザシクロヘプタン-2-オン (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20.0g
活性成分	<u>20.0g</u>
合計	100.0g

【0046】

製造：

上記成分を、一緒に150gの固有沸点石油フラクション100-125に、ローラーギアベット上での回転により溶解する。溶液をポリエステルフィルム (H ostaphan, Kalle) に、300mmドクタープレートを使用して広げることにより適用し、約75g/m²のコーティングを得る。乾燥(15分、60℃)の後、シリコン処理ポリエステルフィルム(厚さ75mm、Laufenberg)を、はぎとり式フィルムとして適用する。完成システムを5から30cm²の望む形のサイズに押抜きツールを使用して、打ち抜く。完全システムを個々にアルミ処理した紙のサシエットに密封する。

【0047】

(22)

実施例 3 : 1.0 mg 乾燥、凍結乾燥 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾルー 1-イル)-エタン-1,1-ジホスホン酸 (その混合ナトリウム塩) 含有バイアル。1 ml の水での希釈後、i. v. 用溶液 (濃度 1 mg/ml) を得る。

【表 3】

組成 :

活性成分(遊離ジホスホン酸)	1.0 mg
マンニトール	46.0 mg
クエン酸三ナトリウム×2H ₂ O	約 3.0 mg
水	1 ml
注射用水	1 ml。

【0048】

1 ml の水中、活性成分をクエン酸三ナトリウム×2H₂O で pH 6.0 に処理する。ついで、マンニトールを添加し、溶液を凍結乾燥し、凍結乾燥物をバイアルに充填する。

【0049】

実施例 4 : 水に溶解した活性成分、例えばパミドロン酸二ナトリウム五水和物を含むアンプル。溶液 (濃度 3 mg/ml) は、希釈後 i. v. 輸液用である。

【表 4】

組成 :

活性成分	19.73 mg
(≒ 5.0 mg の無水活性成分)	
マンニトール	250 mg
注射用水	5 ml。

【0050】

実施例 5 : 患者の処置

(23)

“閉経後骨粗鬆症の処置における、ゾレドロネートの静脈内ボラス注射による、多国籍、無作為、二重盲、プラセボ比較、並行グループ、投与量測定、安全性および効果検定”

これは、閉経後骨粗鬆症の患者のivゾレドロン酸の投与量および投与レジメ決定12ヶ月検定であった。351名の患者を、6種の試験アームに無作為化した。最近、活性剤、例えばビスホスホネート類、エストロゲン、カルシトニン、ラロキシフェンに曝された、または代謝性骨疾患の病例の患者は除いた。全患者をベースラインでおよび3ヶ月通院で評価した。ゾレドロン酸またはプラセボを、通院時毎にボラスiv注射として、末梢血管に5分にわたり投薬した。

【0051】

効果を、6、9および12ヶ月に二重エネルギーX線吸光光度分析法(DEXA)で測定した、骨ミネラル密度(BMD)におけるベースラインからの変化のプラセボと比較した割合として評価した。

【0052】

特異的安全性測定として、腸骨を横切った(trans-iliac)骨生検を、全試験アームの患者のサブセットから12ヶ月に得、全試験参加者からの胸部および腰部脊椎を、ベースラインおよび12ヶ月に脊柱骨折の事象の発症に関して評価した。

【0053】

更に、骨ターンオーバーの生化学的マーカー—副甲状腺ホルモン(PTH)、骨特異的アルカリホスファターゼ(BSAP)、血清C-テロペプチド(CTX)、血清オステオカルシン、尿N-テロペプチド(NTX)/クレアチニン比、尿デオキシピリジノリン(d-pyd)/クレアチニン比、尿ピリジノリン(pyd)/クレアチニン比—の程度および抑制期間を、3ヶ月毎に得、中央検査室で測定した

【0054】

試験アーム

- ・プラセボ
- ・0.25mgゾレドロン酸、3ヶ月毎
- ・0.5mgゾレドロン酸、3ヶ月毎

(24)

- ・ 1. 0mgゾレドロン酸、3ヶ月毎
- ・ 2. 0mgゾレドロン酸、6ヶ月毎
- ・ 4. 0mgゾレドロン酸、12ヶ月毎

【0055】

12ヶ月結果は、全処置アームがプラセボより大きいベアラインからのBMDの割合の変化を有意($p < 0.001$)に証明し、互いに似ていた。

【表5】

ゾレドロネート対プラセボの、腰部脊椎の骨ミネラル密度におけるベースラインからの変化の割合の段階的複数比較の要約； 12ヶ月の後部前部（L1-L4） 確認的分析 ITT集団					
段階 番号	最も有意な対照	差異	差異の 標準誤差	下部 97.5% 信頼限界	p-値
1	ゾレドロネート4×0.25mg-プラセボ	5.1	0.55	3.7	<0.001
2	ゾレドロネート4×0.5mg-プラセボ	4.9	0.56	3.5	<0.001
3	ゾレドロネート1×4.0mg-プラセボ	4.6	0.53	3.3	<0.001
4	ゾレドロネート4×1.0mg-プラセボ	4.5	0.55	3.2	<0.001
5	ゾレドロネート2×2.0mg-プラセボ	4.2	0.57	3.1	<0.001

注：Marcus, Peritz and Gabriel (1976)にしたがった、複数比較のために調節した、2.5%の一方的複数アルファレベルでの、ゾレドロネート対プラセボの活性投与量の段階的複数比較

【0056】

骨ミネラル密度は、プラセボと比較して、脊椎、臀部、橈骨遠位端、および“体全体”で増加した。骨形成および骨再吸収の生化学的マーカーの抑制はBMD結果を確認および支持し、6および12ヶ月投与間隔を通した閉経前レベルまでの骨ターンオーバーの抑制を証明する。

【0057】

BMDデータは、6または12ヶ月毎の頻度のゾレドロン酸投薬が、統計的に有意であり、医学的に適切な骨質量増加を安全にもたらすことができることを証明する。これらのデータは、更に投薬することなく、一年を超える新規骨の継続

(25)

した貯蔵がありそうである、または、更なる骨質量増加が可能であることを更に示すと考えられる。また、6ヶ月毎、12ヶ月毎またはそれより少ない頻度の更なるサイクルの再処置が更なるBMD増加を導くと考えられる。骨粗鬆症性骨折の危険性の減少が、骨質量増加に伴って予測される。

(26)

【手続補正書】

【提出日】平成14年12月17日(2002.12.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 約1から約10mgまでのN-ビスホスホネートまたはその薬学的に許容される塩または任意のその水和物を含む単位投与形での非経腸投与に適した医薬であり、ビスホスホネートの投与の間の期間が少なくとも約6ヶ月である、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用医薬の製造のための、N-ビスホスホネートまたはその薬学的に許容される塩または任意のその水和物の使用。

【請求項2】 少なくとも1単位投与形のN-ビスホスホネートまたはその薬学的に許容される塩または任意のその水和物を含み、該単位投与形が非経腸投与に適し、約1から約10mgまでのN-ビスホスホネートまたはその薬学的に許容される塩または任意のその水和物を、別の単位投与を少なくとも約6ヶ月の間隔で投与するための指示書と共に含む、異常に増加した骨ターンオーバーの状態の処置用キット。

(27)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/06850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/663 A61P19/08 A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 015 801 A (SANTORA II ARTHUR C ET AL) 18 January 2000 (2000-01-18) column 6, line 63 -column 14, line 45; claims 1-44, 46-58; examples 2-7	2-10
Y	WO 99 18972 A (ASTRA AB ; UNGELL ANNA LENA (SE)) 22 April 1999 (1999-04-22) claims 1-20; examples 2-4	2-10
P, Y	WO 00 71104 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); GREEN JONATHAN (CH)) 30 November 2000 (2000-11-30) page 1, line 1 -page 11, line 31; claims 1-10; examples 1-7	2-10
Y	DE 198 53 483 A (PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA) 27 May 1999 (1999-05-27) claims 1-10; examples 1-8	2-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2002

Date of mailing of the international search report

09/04/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

(28)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/06850

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 15155 A (RANTALA PERTTI TAPANI ;LEIRAS OY (FI); LEHTOLA VELI MATTI (FI); RA) 1 April 1999 (1999-04-01) page 1, line 4 -page 3, line 28; claims 1-6	2-10

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

(29)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/06850

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6015801	A	18-01-2000	GB 2336311 A AT 209037 T AU 8493698 A BG 104093 A BR 9810779 A CN 1265035 T DE 69803291 D1 EE 200000040 A EP 1132088 A2 EP 1151752 A2 EP 1175903 A2 EP 1175904 A2 EP 0998292 A2 ES 2164447 T3 HR 20000035 A1 HU 0004653 A2 JP 2002502433 T NO 20000323 A PL 338635 A1 SK 932000 A3 TR 200000145 T2 WO 9904773 A2 US 5994329 A US 6333316 B1 US 2002010161 A1 US 6225294 B1 US 2001001306 A1 US 2001002395 A1 US 2001018431 A1 ZA 9806479 A	20-10-1999 15-12-2001 16-02-1999 31-10-2000 25-07-2000 30-08-2000 21-02-2002 16-10-2000 12-09-2001 07-11-2001 30-01-2002 30-01-2002 10-05-2000 16-02-2002 28-02-2001 28-04-2001 22-01-2002 20-03-2000 06-11-2000 12-09-2000 22-05-2000 04-02-1999 30-11-1999 25-12-2001 24-01-2002 01-05-2001 17-05-2001 31-05-2001 30-08-2001 22-01-1999
WO 9918972	A	22-04-1999	AU 9469198 A EP 1021194 A1 JP 2001519398 T WO 9918972 A1 ZA 9808886 A	03-05-1999 26-07-2000 23-10-2001 22-04-1999 12-04-1999
WO 0071104	A	30-11-2000	AU 5214100 A WO 0071104 A2 EP 1178810 A2 NO 20015638 A	12-12-2000 30-11-2000 13-02-2002 15-01-2002
DE 19853483	A	27-05-1999	IT 1296495 B1 BE 1012137 A3 DE 19853483 A1 ES 2152865 A1 FR 2771638 A1 GB 2331459 A	25-06-1999 02-05-2000 27-05-1999 01-02-2001 04-06-1999 26-05-1999
WO 9915155	A	01-04-1999	FI 973733 A AU 737738 B2 AU 9268598 A BG 104265 A BR 9812480 A CA 2301185 A1 CN 1270516 T EE 200000096 A EP 1027037 A1	20-03-1999 30-08-2001 12-04-1999 30-11-2000 26-09-2000 01-04-1999 18-10-2000 15-12-2000 16-08-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(30)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/06850

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915155	A	WO 9915155 A1	01-04-1999
		HR 20000142 A1	30-06-2000
		HU 0004383 A2	28-08-2001
		JP 2001517616 T	09-10-2001
		NO 20001417 A	19-05-2000
		PL 339290 A1	04-12-2000
		SK 3932000 A3	07-11-2000
		TR 200000722 T2	21-11-2000

(31)

フロントページの続き

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ウルリッヒ・トレヒゼル

スイス、ツェーハー7242ルツァイン、グ
ロースハウス

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA04
MA63 MA66 NA10 NA14 ZA96
ZA97